

Es könnten auch Guanid- oder Oxamidgruppen darin vorkommen, oder andere Gruppen, welche den oben erwähnten Verbindungen entsprechen.

Für die wohl noch einer sehr fernen Zukunft vorbehaltene Discussion der chemischen Constitution dieser Körper darf man aber nach dem Vorstehenden doch annehmen, dass im Eiweissmolekül mindestens zwei freie, nicht substituierte Amidgruppen vorhanden sein müssen, welche nebst den zugehörigen CO- oder C(NH)-Gruppen nicht an einen Kohlenstoffring, sondern an ein einziges Kohlenstoffatom oder in offener Verkettung an Amidocarbonyle gebunden sind. Die Gruppe, welche in den unzersetzten Eiweisskörpern die Biuretreaction giebt, wäre hiernach unabhängig von derjenigen, welche bei der Zersetzung dieser Körper als Tyrosin auftritt.

Wäre die bei der Biureaction des Eiweiss entstehende violette Verbindung analysenrein zu erhalten, so könnte jetzt schon durch die Analyse festgestellt werden, ob für eine gegebene empirische Formel, etwa für die von Lieberkühn mit C_{72} , die zur Bildung der Kaliumkupferverbindung nöthigen 4 Amidgruppen in einem einzigen solchen Atomcomplex vorhanden sind, oder ob es dazu zweier solcher Complexe bedarf, und wie es sich in dieser Beziehung mit denjenigen Eiweisskörpern verhält, welche, wie z. B. Leim oder Peptone, eine weit schwächere Reaction geben, als die Alkalialbuminate. Die Molekulargrösse des Albumins könnte in solcher Weise allerdings nicht bestimmt werden, wohl aber wären solche Analysen geeignet, diesen Werth in engere Grenzen einzuschliessen.

Florenz. Universitätslaboratorium.

54. S. Gabriel und R. Stelzner: Ueber (B, 3-)Methylindazol.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 27. Januar.)

Vor längerer Zeit hat Fr. H. Hans Müller ¹⁾ bei der Einwirkung von Kaliumnitrit auf eine schwefelsaure Lösung von Nitro-*a-m*-xylidin (Schmp. 76°) statt des erwarteten Nitro-*a-m*-xylenols eine viel stickstoffreichere Substanz erhalten und ihr auf Grund zahlreicher Analysen die Formel $C_8H_8N_3O_2$ zuertheilt, deren Structur möglicherweise durch die Formel

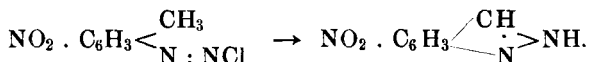


ausgedrückt wird.^a

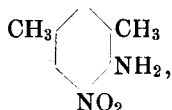
¹⁾ Beitrag zur Kenntniss des *a-m*-Xylidins. Inaug.-Diss. Berlin 1883, S. 20.

Zur Zeit als Müller seine Versuche im hiesigen Laboratorium ausführte (1880—1882) waren die Indazole noch unbekannt.

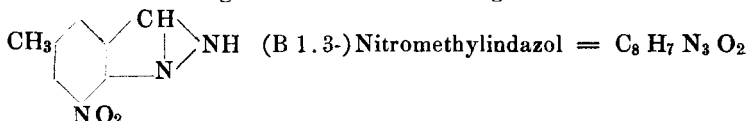
Die Vermuthung, dass die fragliche Verbindung Müller's der Indazolreihe angehöre, lag nun nahe, seit Witt, Noelting und Grandmougin¹⁾ sowie Heusler²⁾ gezeigt haben, dass gewisse Diazoverbindungen, welche die Diazogruppe in Orthostellung zu einer Methylgruppe enthalten, in Indazole überzugehen vermögen; so entsteht z. B. Nitroindazol aus diazotirtem Nitro-*o*-toluidin ($\text{CH}_3:\text{NH}_2:\text{NO}_2=1:2:4$):



Das von Müller benutzte Nitro-*a*-*m*-xylidin vom Schmp. 76° hat nun bekanntlich die Constitution



so dass also die Möglichkeit für die Bildung eines Indazolderivates



gegeben war.

Diese Formel $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ unterscheidet sich von der Müller'schen $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$ zwar um ein Wasserstoffatom, stimmt aber, wie ein Blick auf die folgende Zusammenstellung zeigt, nahezu ebenso gut auf die von ihm gefundenen Zahlen:

	Ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$	Gefunden im Mittel	Ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$
C	53.9	53.9	54.2
H	4.5	4.5	4.2
N	23.6	23.3	23.7

Wir haben deshab versucht, aus dem vermeintlichen Nitromethylindazol die Nitrogruppe abzuspalten, um in ähnlicher Weise, wie dies Witt, Noelting und Grandmougin beim Nitroindazol durchgeführt haben, zum zugehörigen Indazol, also dem noch unbekannten (B 3-) Methylindazol zu gelangen.

Dies haben wir schliesslich erreicht, wie folgende Beschreibung ersehen lässt.

I. Darstellung des Ausgangsmaterials.

Nitroxylidin $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3^{(1)}\text{CH}_3^{(3)}\text{NH}_2^{(4)}\text{NO}_2^{(5)})$ Schmp. 76°.

200 g käufliches *a*-*m*-Xylidin werden mit 170 g Essigsäureanhydrid versetzt, 10 Minuten lang gekocht, dann in eine heisse Mischung von

¹⁾ Diese Berichte 23, 3635; 25, 3149.

²⁾ Ebend. 24, 4156.

4.5 L Wasser und $1\frac{1}{4}$ L Alkohol eingegossen und die klare Lösung über Nacht erkalten gelassen, wobei sich 210 g *a-m*-Acetxylid abscheidet, welches zwar schon bei 119° statt bei 127° schmilzt, aber für die weitere Umsetzung genügend rein ist. Zur Nitrirung schüttet man die völlig trockne Acetylverbindung in Portionen von je 50 g mit einem Male in je 250 ccm Salpetersäure ($d = 1.40$), welche auf $5 - 10^{\circ}$ abgekühlt ist, worauf die Temperatur zunächst um einige Grade sinkt, um bald darauf zu steigen; sobald sie $15 - 20^{\circ}$ erreicht hat, erhält man sie durch Kühlen mit Wasser 20 Minuten lang auf dieser Höhe; dabei beginnt die Flüssigkeit schliesslich schwach zu perlen. Man giesst sie nun in kaltes Wasser, filtrirt und wäscht die entstandene gelblich-weiße krystallinische Fällung völlig aus, presst sie ab und bestimmt alsdann in einem aliquoten Theil den Gehalt an Trockensubstanz d. h. Nitracetxylid (Ausbeute ca. 170 g). Der feuchte Nitrokörper (680 g) wird mit ca. 1000 ccm rauchender Salzsäure 2 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht und die rothe Lösung in ca. $3\frac{1}{2}$ L Wasser gegossen, wobei sich Nitroxylidin als rothes Krystallpulver abscheidet, welches man nach 24 stündigem Stehen abfiltrirt.

Ausbeute: 120 g.

B 1.3-Nitromethylindazol.

Zur Umwandlung des Nitroxylidins in diese Verbindung haben wir das folgende Verfahren benutzt, welches in einigen Punkten von der Müller'schen Vorschrift abweicht.

10 g Nitrobase wurden in 50 ccm kaltem Vitriolöl unter Umschütteln gelöst, dann in 2 L Wasser unter Umschwenken eingegossen und die Mischung, aus welcher sich die Base als feines Pulver grösstentheils wieder ausgeschieden hatte, völlig abgekühlt. Darauf goss man eine Lösung von 10 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser unter Umrühren ein, worauf sich die ausgeschiedene Base wieder völlig löste. Die Flüssigkeit wurde nun im Kolben auf dem Wasserbade $2\frac{1}{2}$ Stunden lang erhitzt und von den ausgeschiedenen meist harzigen Massen (A) kochend heiss durch etwas Gaswolle decantirt, worauf sich die Hauptmenge des entstandenen Nitromethylindazols als hellgelbe, krystallinische Fällung ausschied. Weitere Mengen der Substanz lassen sich der Masse A durch siedendes Wasser entziehen. Die Gesamtmenge des so erhaltenen Rohproductes beträgt im Durchschnitt 5 g. Durch Umkrystallisiren aus 100 ccm siedendem Alkohol erhält man den Körper in hellgelben Nadeln, welche den von Müller angegebenen Schmp. $192^{\circ}5$ zeigen.

Reduction des Nitromethylindazols mit Zinn und Salzsäure.

Witt, Noelting und Grandmougin haben die Reduction des Nitroindazols mit Schwefelammonium vorgenommen und geben an,

dass es schwierig sei, bei der Reduction mit Zinnchlorür und Salzsäure ein reines und einheitliches Product zu erhalten. Wir haben im vorliegenden Falle bei Anwendung von Zinn und Salzsäure zwar eine wohl charakterisirte Substanz, allerdings nicht das erwartete Amidomethylindazol gewonnen.

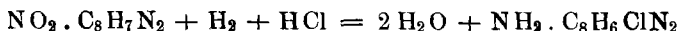
Man übergiesst 2 g fein pulverisirtes Nitromethylindazol mit 20 ccm rauchender Salzsäure, fügt Zinn hinzu und erwärmt auf dem Wasserbade; nach kurzer Zeit ist unter Aufschäumen eine gelbe Lösung entstanden, die man noch 10 Minuten lang erwärmt, wobei sie heller wird. Dann wird sie in 200 ccm heisses Wasser gegossen, mit Schwefelwasserstoff entzint, filtrirt und im Vacuum bei 45° verdampft, wobei eine farblose Krystallmasse hinterbleibt. (Beim Eindampfen unter gewöhnlichem Druck werden dagegen stark gefärbte Producte erhalten). Die mit wenig Salzsäure angerührte Krystallmasse wird auf Thon gestrichen und hinterlässt dabei schneeweiße Nadeln eines Chlorhydrates, welches sich in angesäuertem Wasser klar löst. Diese Lösung giebt auf Zusatz von Sodalösung eine farblose, krystallinische Base, die aus verdünntem Alkohol in atlasglänzenden Blättchen vom Schmp. 195° anschießt. Sie liefert mit Salzsäure das obige Chlorhydrat in feinen Nadeln, mit Schwefelsäure ein schwer lösliches krystallisirtes Sulfat, mit Essigsäureanhydrid ein aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 154° krystallisirendes Acetylderivat und gab bei der Analyse folgende Zahlen.

Analyse: Ber. für $C_8H_8N_3Cl$.

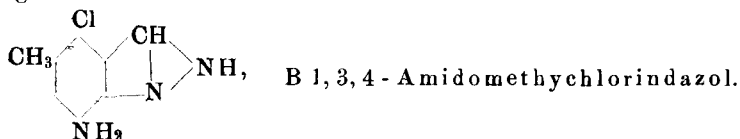
Procente: C 52.9, H 4.4, N 23.1, Cl 19.6.

Gef. » » 53.0, » 4.7, » 23.3, » 19.6.

Die Base ist also aus dem Nitromethylindazol nach der Gleichung:



entstanden, offenbar in ähnlicher Weise, wie bei der Reduction des Nitrobenzols mit Zink und Salzsäure *p*-Chloranilin (allerdings als Nebenproduct) gebildet wird. Die Base wird daher aufgefasst als Amidochlormethylindazol und dürfte unter der Annahme, dass sich¹⁾ das Halogen in *p*-Stellung zur Amidogruppe¹⁾ begeben hat, folgende Constitution besitzen:



¹⁾ Die Bildung chlorirter Amine bei der Reduction von Nitrokohlenwasserstoffen mit Zink oder Zinn resp. Zinnchlorür und Salzsäure ist wohl am einfachsten zu erklären durch die Annahme, dass intermediär gewisse Mengen von aromatischen Hydroxylaminen entstehen: letztere setzen sich nämlich, wie Bamberger (diese Berichte 28, 251) gezeigt hat, unter dem

Wir haben im Anschluss an diese Reduction das bei 181° schmelzende Nitroindazol von Witt, Noelting und Grandmougin einer gleichen Behandlung mit Zinn und Salzsäure unterworfen; dabei erhielten wir nach dem Abkühlen der vom überschüssigen Zinn abgegossenen Lösung einen Brei feiner Nadeln eines Zinndoppelsalzes, welches abgesogen, in Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff entzint eine Lösung ergab, aus der durch Zusatz von Ammoniak sich eine völlig chlorfreie Base, nämlich das Amidomethylindazol (Schmp. 210°) der genannten Forscher abschied. Da die *p*-Stellung zur Amidogruppe in dieser Base besetzt ist, erklärt es sich, dass nicht gleichzeitig Chlorirung eingetreten ist. (Vgl. die Fussnote.)

Reduction des Nitromethylindazols mit Schwefelammonium.

10 g rohes Nitromethylindazol werden mit etwa 40 ccm starkem alkoholischem Ammoniak, welches mit Schwefelwasserstoff gesättigt ist, im Rohr 2 Stunden auf 100° erhitzt; dann fügt man Wasser hinzu, kocht die Flüssigkeit unter zeitweisigem Zusatz des verdampfen des Wassers bis zur Vertreibung des Alkohols und Schwefelammoniums und filtrirt sie siedend vom Ungelösten ab, worauf sie beim Erkalten zu einem Brei meist bräunlich gefärbter Nadeln erstarrt. Diese werden in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung mit etwas

Einfluss des Brom- resp. Chlorwasserstoffs zu *p*-halogenisirten Aminen um. So wird aus Nitrobenzol — übrigens nicht blos *) durch Zinn und Salzsäure, sondern auch, wie wir uns überzeugten, durch Zinnchlorür und Salzsäure — neben Anilin etwas *p*-Chloranilin erhalten; aus *m*-Nitrotoluol *) entsteht das *o*-Chlor-*m*-toluidin ($\text{CH}_3 : \text{NH}_2 : \text{Cl} = 1 : 3 : 6$) vom Schmp. 83° *); aus *o*-Nitrotoluol und salzsaurem Zinnchlorürlösung gewannen wir gewisse Mengen einer chlorhaltigen Base, die nach dem Schmelzpunkt ihres Acetylderivates 143 bis 143.5° (statt 140°) das Chlor-*o*-toluidin ($\text{CH}_3 : \text{NH}_2 : \text{Cl} = 1 : 2 : 5$) darstellt **); aus Nitro-*p*-xylol entsteht unter ähnlichen Bedingungen das Chlor-*p*-xylidin ($\text{CH}_3 : \text{CH}_3 : \text{NH}_2 : \text{Cl} = 1 : 4 : 2 : 5$) vom Schmp. $92-93^{\circ}$ †) etc.

Bei derartigen Umsetzungen kann das Halogen unter Umständen jedoch eine andere als die Parastellung zur Amidogruppe einnehmen, z. B. die Orthostellung, wenn die Parastelle besetzt ist: so bildet sich 2-Chlor-4-Bromanilin bei der Reduction des *p*-Bromnitrobenzols (Schmp. $67-69.5^{\circ}$) mit Zinn und Salzsäure ††).

Uebrigens scheint auch die Natur des in Parastellung zur Amidogruppe befindlichen Substituenten einen Einfluss auf den Verlauf der Reaction auszuüben; denn nach der Reduction des *p*-Nitrotoluols mit Zinnchlorür und Salzsäure fanden wir nur Spuren Halogen in der entstandenen rohen Aminbase.

*) Kock, diese Berichte 20, 1568.

**) Vergl. a. Beilstein und Kuhlberg, Ann. d. Chem. 156, 337. (Beilstein's Handb.; 3. Aufl. II, 455.)

†) Jannasch, Beilstein's Handbuch ebend. 546.

††) Hübner und Alsberg, sowie Fittig und Büchner, ebend. 317.

Thierkohle entfärbt und dann mit Ammoniak versetzt, worauf die neue Base, das ist

B 1,3-Amidomethylindazol, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2$

in farblosen Nadeln anschiesst.

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3$.

Procente: C 65.3, H 6.1, N 28.6.

Gef. » » 65.2, » 6.3, » 28.8.

Die Base schmilzt bei 172° unter Zersetzung, löst sich leicht in Alkohol und ziemlich leicht in kochendem Wasser, ferner in Säuren und fixen Alkalien und liefert ein ziemlich schwer lösliches Sulfat und in salzsaurer Lösung mit Pikriinsäurelösung versetzt ein Pikrat $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ in langen gelben Nadeln, die bei 183° unter starkem Schäumen schmelzen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_7$.

Procente: N 22.3.

Gef. » » 22.4.

Die Dibenzoylverbindung $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3(\text{CO}\text{C}_6\text{H}_5)_2$ wird in schwefelgelben Nadeln vom Schmp. $186-187^\circ$ erhalten, wenn man eine heisse wässrige Lösung der Base mit Natronlauge und Benzoylchlorid schüttelt und das dabei ausgeschiedene Product nach dem Trocknen aus Essigester umkrystallisirt:

Analyse: Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$.

Procente: C 74.4, H 4.8.

Gef. » » 74.0, » 5.1.

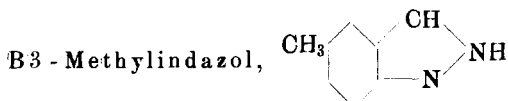
B 3-Methylindazol.

Die Entamidirung des Amidomethylindazols muss in sehr stark saurer Lösung vorgenommen werden, weil schwach saure Lösungen beim Zusatz von Nitrit sofort tiefviolette Färbung annehmen und einen dunkelen Niederschlag geben. Nach vielen vergeblichen Versuchen führte uns folgender Weg zum Ziele.

Man löst 1 g Nitromethylindazol in einer Mischung von je 5 ccm Wasser und Vitriolöl unter Erwärmen auf, kühlt den beim Erkalten entstandenen Krystallbrei in einer Eis-Kochsalzmischung stark ab und tröpfelt dazu sehr langsam unter Umrühren 7 ccm 10procentiger Natriumnitritlösung, wobei der Brei zu einer gelblichen, trüben Flüssigkeit wird. Diese gießt man in 100 ccm absoluten Alkohol und erhitzt die dunkelgelbe Lösung auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Gasentwicklung etwa 4 Stunden lang. Die heller gelb gewordene Lösung wird durch Einleiten eines Dampfstromes von Alkohol befreit, die gelbe wässrige Flüssigkeit nach dem Erkalten filtrirt, mit Ammoniak zunächst nur so lange versetzt, dass sie noch deutlich sauer bleibt, und die dabei entstehende Emulsion durch Schütteln zu Harztröpfchen verdichtet. Die nunmehr filtrirte hellgelbe Lösung wird mit

Ammoniak übersättigt; es scheiden sich beim Stehen Krystallnadelchen aus. Man schüttelt, ohne sie abzufiltriren, das Ganze mit Aether aus. Dieser hinterlässt beim Verdunsten einen gelblichen, krystallinischen Rückstand, welcher sich leicht in Alkohol, Amylalkohol, Essigester, Aether und Säuren, schwer in Ligroin löst; in warmer Kalilauge löst er sich und wird aus dieser Lösung durch Wasser wieder abgeschieden. Aus heissem Wasser krystallisirt er in farblosen feinen Nadeln vom Schmp. $116-117^{\circ}$, siedet bei $293-294^{\circ}$ (Faden ganz im Dampf unter 747 mm Druck), sublimirt langsam bereits auf dem Wasserbade und giebt in salzsaurer Lösung mit Platinchlorid sowie mit Pikrinsäure eine krystallinische, mit Goldchlorid eine ölige Fällung.

Den Analysen zufolge ist der neue Körper



Analyse: Ber. für $C_8H_8N_2$.

Procente: C 72.7, H 6.1, N 21.2.

Gef. « « 72.4, » 6.4, » 21.4, 22.0.

Als Imidokörper bildet die Base ein Nitrosoderivat. Man löst zu dessen Darstellung Methylindazol in verdünnter Schwefelsäure auf und fügt unter Kühlung mit Eiswasser so lange 10-procentige Natriumnitritlösung hinzu, als noch eine gelbliche Emulsion entsteht. Diese erstarrt bald zu citronengelben Nadelchen, die sich aus warmem Ligroin umkrystallisiren lassen, bei 61° schmelzen, die Liebermannsche Reaction zeigen und durch verdünnte Schwefelsäure wieder in Salpetrigsäure und Methylindazol gespalten werden. Die Analyse des Nitrosomethylindazols, $C_8H_7N_3O$, ergab:

Analyse: Ber. für $C_8H_7N_3O$.

Procente: N 26.1.

Gef. » » 26.5.

Das Methylindazolpikrat, $C_8H_8N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$, fällt beim Vermischen der Lösungen von salzsaurer Base und von Pikrinsäure in eigelben Nadeln vom Schmp. $159-160^{\circ}$ aus, die sich in Wasser und Alkohol ziemlich leicht lösen.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{11}N_5O_7$.

Procente: N 19.4.

Gef. » » 19.7.

Ein Versuch, das Methylindazol direct aus α -m-Xylidin durch Erhitzen einer stark schwefelsauren Lösung von α -m-Diazoxylol, welche aus 12 g Xylidin, 100 ccm Vitriolöl, 2000 ccm Wasser und 7 g Natriumnitrit hergestellt war, zu bereiten, schlug völlig fehl.